https://doi.org/10.17116/terarkh2017899120-127

© Коллектив авторов, 2017

Пероральные антикоагулянты — антагонисты витамина К при заболеваниях сердца

Т.Б. КОНДРАТЬЕВА, Л.В. ПОПОВА, И.Н. БОКАРЕВ

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Пероральные антикоагулянты — антивитамины К (ПОАК-АВК) — высокоэффективные препараты, предотвращающие развитие венозных тромбозов и инсульта при фибрилляции предсердий. Применение ПОАК-АВК сопровождается трудностями, которые связаны с необходимостью лабораторного контроля, а также с влиянием многих факторов на активность данных препаратов. Появившиеся прямые пероральные антикоагулянты имеют некоторые преимущества перед ПОАК-АВК. Тем не менее имеется ряд патологических состояний, при которых ПОАК-АВК остаются препаратами первого ряда. К таким состояниям относятся протезированные клапаны механическими протезами, скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м^2, а также наличие тромба в левом предсердии.

Ключевые слова: пероральные антикоагулянты — антивитамины К, варфарин, профилактика инсульта, венозные тромбоэмболии, тромб в левом предсердии, фибрилляция предсердий, заболеваниями клапанов сердца.

Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for heart diseases

T.B. KONDRATIEVA, L.V. POPOVA, I.N. BOKAREV

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) are highly effective drugs that prevent venous thrombosis and stroke in atrial fibrillation. Their use has difficulties that are associated with the need for laboratory control and with the influence of many factors on the activity of these medications. The emerged direct oral anticoagulants have some advantages over NOACs. Nevertheless, there are a number of pathological conditions, in which NOACs remain first-line drugs. These include prosthetic mechanical heart valves, a glomerular filtration rate less than 60 mL/min/1.73 m^2, and left atrial thrombus.

Keywords: non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, warfarin, stroke prevention, venous thromboembolism, left atrial thrombus, atrial fibrillation, heart valve diseases.

АГ— артериальная гипертония
ВТЭ — венозные тромбоэмболии
ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение
ИИ — ишемический инсульт
ЛЖ — левый желудочек
ЛП — левое предсердие
МНО — международное нормализованное отношение
ПОАК — пероральные антикоагулянты
ПОАК-АВК — ПОАК — антивитамины К
пПОАК — прямые ПОАК
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии
ФВ — фракция выброса
ФП — фибрилляция предсердий
ФР — факторы риска
ХБП — хроническая болезнь почек
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ЭхоКГ — эхокардиография

Пероральные антикоагулянты — антивитамины К (ПОАК-АВК) в клинической практике применяются более 60 лет. Они являются высокоэффективными лекарствами, предотвращающими развитие венозных тромбоэмболий — ВТЭ (тромбозы вен и тромбоэмболия легочной артерии — ТЭЛА) и инсульта при фибрилляции предсердий (ФП) [1]. Однако начиная с 2005 г. появившиеся на фармакологическом рынке прямые пероральные антикоагулянты (пПОАК) стали занимать позиции ПОАК-АВК в профилактике и лечении ВТЭ. Одна из причин этого — то, что применение ПОАК-АВК сопровождается трудностями, которые связаны с необходимостью лабораторного контроля и влиянием на их активность многих факторов (питания, сопутствующей терапии, изменения кишечной флоры и др.). Данные недостатки приводят к тому, что пациенты и врачи начинают с неохотой использовать эти препараты. Однако в определенных клинических ситуациях ПОАК-АВК остаются препаратами первого ряда. В статье анализируется положение, которое занимают АВК в клинической практике при сердечно-сосудистых заболеваниях, высказываются предположения о дальнейшей перспективе применения этих препаратов для предотвращения и лечения сосудистых катастроф.

ФП. Риск развития инсульта у больных ФП почти в 5 раз выше, чем у лиц без ФП. Возникновение инсульта зависит от наличия ряда факторов риска (ФР) развития ишемического инсульта (ИИ), который рассчитывается по шкале CHA_2DS_2-VAS_c.

Сведения об авторах:

Бокарев Игорь Николаевич — д.м.н., проф. каф. неотложной и профилактической кардиологии

Кондратьева Татьяна Борисовна — к.м.н., доц. каф. госпитальной терапии №1

Контактная информация:

Попова Людмила Викторовна — к.м.н., доц. каф. госпитальной терапии №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Генеральной секретарь Ассоциации тромбозов, геморрагий и патологии сосудов им. А.А. Шмидта и Б.А. Кудряшова; тел.: +7(910)418-0994; e-mail: mila_foka@mail.ru

Современная история вопроса о разработке профилактики ИИ у больных с ФП начинается с 1995 г., когда в результате клинических исследований было выяснено, что ПОАК-АВК являются более эффективными в профилактике ИИ, чем ацетилсалициловая кислота [2]. Более того, в начале 2000-х годов доказано, что применение АВК снижает частоту развития ИИ у больных с ФП на 62% [3, 4].

С учетом, что к 2030 г. только в Европе ФП будут страдать от 14 млн до 17 млн человек и что ежегодно у 120—215 тыс. пациентов ФП будет диагностирована впервые, проблема профилактики кардиоэмболического ИИ будет еще более актуальной [5, 6].

Приблизительно у 30% лиц с ФП имеется поражение сердечных клапанов, которое часто выявляется только при эхокардиографии (ЭхоКГ). Без профилактического лечения кардиоэмболический ИИ приблизительно у $^1/_3$ пациентов осложняет течение ФП, если она сочетается со стенозом митрального отверстия [7].

В августе 2016 г. опубликованы рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC), в которых обозначены основные положения тактики лечения пациентов с ФП [7]. Отмечается, что одним из основных направлений по улучшению прогноза жизни у лиц с ФП является профилактика кардиоэмболического инсульта, которая должна осуществляться с помощью пероральных антикоагулянтов (ПОАК). До недавнего времени ПОАК-АВК были единственными препаратами, которые применялись с этой целью.

В рекомендациях ESC приведена подробная схема использования ПОАК для профилактики ИИ у больных с ФП **(рис. 1)** [7]. При выявлении ФП у лиц без патологии клапанов сердца для профилактики кардиоэмболического инсульта должны применяться ПОАК (степень доказательности IA) [7]. Решение вопроса о назначении ПОАК базируется на оценке вероятности развития тромботических и геморрагических осложнений. Риск системной эмболии определяется по шкале CHA_2-DS_2-VAS_c: 2 балла и более у мужчин и 3 балла и более у женщин **(см. рис. 1; табл. 1)**. Риск кровотечения рекомендовано оценивать на основании учета модифицируемых и немодифицируемых ФР.

ФР кровотечения [7]

1. Немодифицируемые ФР:

— перенесенный инсульт/ТИА,
— диализ/трансплантация почки,
— цирроз печени,
— опухоль,
— возраст (65—75 лет и старше),
— кровотечения в анамнезе,
— риск падения.

2. Модифицируемые ФР:

— артериальная гипертония — АГ (систолическое артериальное давление 160 мм рт.ст.),
— нестабильное международное нормализованное отношение (МНО),
— сопутствующая терапия (нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды, противотромботические средства и т.п.),
— прием алкоголя,
— функция почек,
— функция печени,

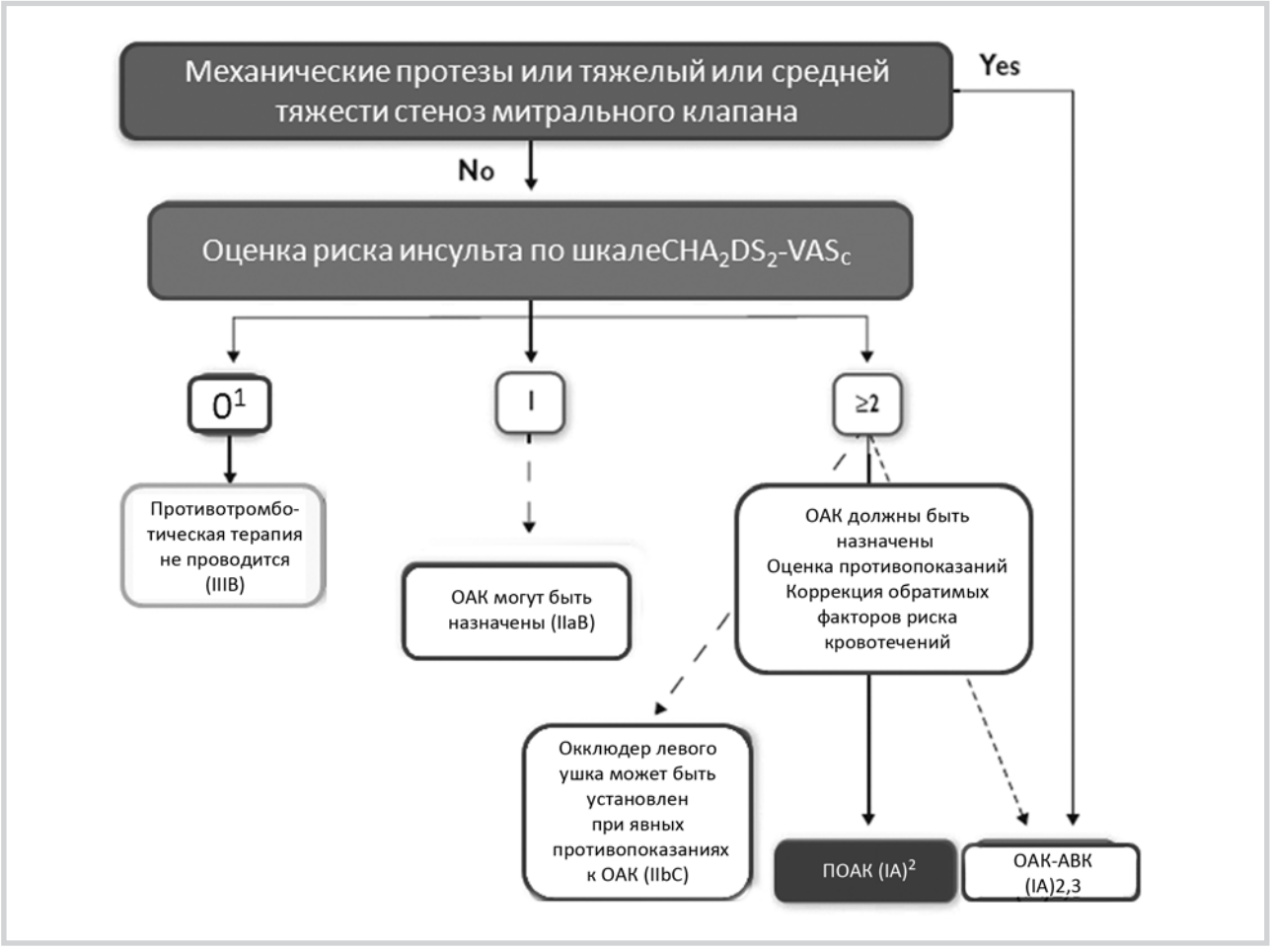

Рис. 1. **Профилактика инсульта при ФП [7].**

1 — включая женщин без ФР развития ИИ; 2 — для женщин с одним дополнительным ФР; 3 — для лиц с механическим протезом или стенозом митрального клапана.

Таблица 1. **Шкала CHA_2-DS_2-VAS_c [7]**

ФР	Баллы
Инсульт или ТИА в анамнезе	**2**
Возраст ⩾75 лет	**2**
ХСН или ФВ ЛЖ ⩽40%	**1**
АГ	**1**
Сахарный диабет	**1**
Возраст 65—74 года	**1**
Женский пол	**1**
Сосудистые заболевания	**1**

Примечание. ТИА — транзиторная ишемическая атака; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФВ — фракция выброса; ЛЖ — левый желудочек.

— анемия,

— тромбоцитопения/тромбоцитопатия.

Терапию следует начинать с ПОАК, в отсутствие противопоказаний к их назначению (степень доказательности I A) [7]. В то же время существует большая группа пациентов, которой ПОАК не могут быть назначены, прежде всего из-за патологии почек, приведшей к снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ). В этой клинической ситуации ПОАК-АВК остаются единственными препаратами для профилактики инсультов у лиц с ФП.

Антикоагулянтная терапия у пациентов с заболеваниями клапанов сердца. Митральный стеноз, развившийся в результате хронической ревматической болезни сердца, несет наибольший риск системной тромбоэмболии у любого пациента, даже без ФП. Такие выводы сделаны еще на основе данных литературы в 60-х годах XX века [8]. Американская коллегия торакальных врачей (ACCP) [9] рекомендует использовать при ревматическом пороке митрального клапана и ФП только АВК. В случае синусового ритма данные ПОАК должны назначаться при увеличении левого предсердия (ЛП) до 50 мм и более в диаметре или при наличии в нем тромба.

В рекомендациях ESC также четко показано, что при наличии ФП, сочетающейся с заболеваниями клапанов сердца (митральный стеноз и искусственные клапаны сердца), должны применяться только ПОАК-АВК. При этом показатель МНО должен находиться в пределах от 2 до 3 (уровень доказательства 1В) **(см. рис. 1)** [7]. Таким образом, в течение многих лет ПОАК-АВК продолжают оставаться единственными препаратами для профилактики системных тромбоэмболий у пациентов с заболеваниями клапанов сердца.

В исследовании RE-ALIGN (Randomized, Phase II Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Oral Dabigatran Etexilate in Patients after Heart Valve Replacement) предпринята попытка оценить эффективность пПОАК, в частности дабигатрана этексилата в качестве альтернативы ПОАК-АВК у пациентов с поражением клапанов сердца [10]. Однако это исследование досрочно прекращено. Такое решение принято из-за более высокой частоты развития ИИ и тяжелых кровотечений в группе дабигатрана по сравнению с группой пациентов, принимавших варфарин [10].

В настоящее время иная информация об эффективности пПОАК у больных с митральным стенозом и у пациентов с искусственными клапанами сердца отсутствует. Таким образом ПОАК-АВК остаются единственными препаратами для профилактики системных кардиоэмболий у пациентов этой категории.

Изучался вопрос о целесообразности антикоагулянтной терапии после операции замены клапанов сердца. Интенсивность гипокоагуляции в таких случаях регулируется в соответствии с риском тромбообразования на протезе и зависит от положения протеза и других ФР **(табл. 2)** [1]. Лечение противотромботическими препаратами должно быть начато в течение первых дней после операции. Начальная терапия антикоагулянтами после замены клапана обусловливает необходимость повышенного внимания врача, тщательного измерением МНО из-за высокого риска развития как тромбоэмболических, так и геморрагических осложнений, а также из-за повышенной чувствительности пациентов к ПОАК-АВК после операции. До достижения нужного значения МНО одновременно с ПОАК-АВК назначаются гепарины.

Решение о добавлении к антикоагулянтам антиагрегантов должно всегда приниматься только на индивидуальной основе после оценки соотношения риска кровотечения и пользы от их сочетанного применения. Это должно проводиться только в сочетании с относительно низкой степенью интенсивности гипокоагуляции (МНО ⩽3,0) и возможно в случаях повторных эпизодов эмболии при адекватном МНО, при сочетании протеза клапана с ишемической болезнью сердца или атеротромбозом другой локализации.

При установке биопротеза митрального клапана ПОАК-АВК необходимо назначать только на первые 3 мес после его имплантации [11]. Пациентов с биопротезом аортального клапана и синусовым ритмом, а также в отсутствие других показаний к ПОАК-АВК можно лечить ацетилсалициловой кислотой [11].

У лиц с ФП и заболеваниями клапанов, такими как недостаточность митрального, аортального или трикуспидального клапана, а также стеноза аортального клапана, могут применяться как ПОАК-АВК, так и ПОАК — апиксабан и ривароксабан [7]. Препаратами второго ряда в группе таких пациентов могут рассматриваться дабигатран и эндоксабан [7]. Эти выводы сделаны на основании исследований ROCKET AF (Japanese Rivaroxaban Once daily oral direct Factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) [10] и ARISTOTEL (Apixaban for Reduction In Stroke and Other ThromboemboLic Events in Atrial Fibrillation) [12]. В исследовании ROCKET AF у 14% участников имелись заболевания клапанов сердца [10], в исследовании ARISTOTEL — у 26% [12]. Пациенты, включенные в данные исследования, различались по возрасту, риску развития инсульта, частоты эпизодов инсультов и системных эмболий в прошлом [12, 13]. Эффективность и безопасность пПОАК в обеих работах сравнивалась со стандартом — варфарином.

По данным G. Breithart и соавт. [12], профилактический эффект данных препаратов сопоставим в группе без поражения клапанов и в группе с заболеваниями клапанов сердца. Однако терапия ривароксабаном связана с большим риском кровотечений по сравнению с варфарином у пациентов с патологией клапанов сердца [12].

Таблица 2. **Риск тромбообразования на протезах клапанов сердца [1]**

Параметр	Без ФР	С ФР
Факторы	Синусовый ритм	ФП
	ЛП менее 50 мм	ЛП более 50 мм
	MV gr 0	MV gr +
	Нормальные размеры ЛЖ	ФВ менее 35%
	SEC 0	SEC+
	Аортальный клапан	Митральный, трикуспидальный, легочный
Тромбогенность протеза		
низкая[1]	2,5	3,0
средняя[2]	3,0	3,5
высокая[3]	3,5	4,0

Примечание. MV gr — градиент на митральном клапане; SEC — спонтанное эхоконтрастирование. Протезы: 1 — carbomedics (в аортальной позиции), Medtronic Hall, St Jude Medical (без Silzone); 2 — Bjork-Shiley, другие двустворчатые протезы; 3 — Lillehei-Kaster, Omniscience, Starr-Edwards.

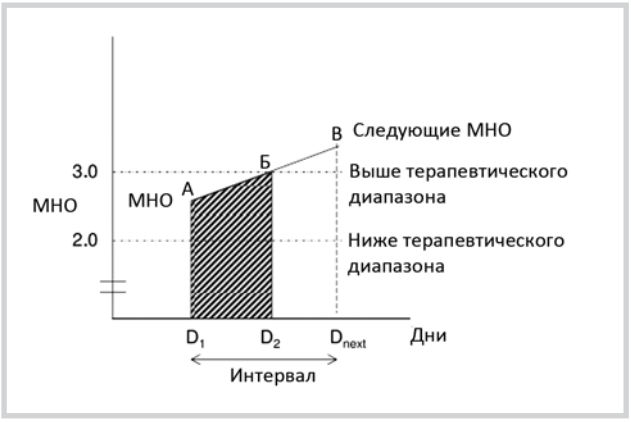

Рис. 2. **Определение времени нахождения МНО в пределах терапевтического диапазона.**

А — МНО 2,5 в первое измерение (D_1); Б — день, до которого МНО оставалось в пределах терапевтического диапазона (D2); В — МНО 3, на следующем визите (D_{next}). Дни в диапазоне, когда МНО находилось еще в терапевтическом диапазоне = D2 – D1 (здесь: 15–0=15). Время в терапевтическом диапазоне (TTR) = дни в диапазоне, когда МНО находилось еще в терапевтическом диапазоне, деленное на интервал, умноженное на100% (здесь: интервал 30 дней. TRR= 15:30·100=50%).

В исследовании ARISTOTEL при приеме апиксабана зафиксировано меньше эпизодов кровотечений как у пациентов с патологией клапанов сердца, так и без них [13], но эти данные получены на основании проведения вторичных анализов соответствующих исследований и поэтому не могут рассматриваться в качестве надежных доказательств.

Пациенты с хорошим контролем МНО. С каждым годом пПОАК все больше входят в повседневную клиническую практику. Однако все ли пациенты, которые раннее получали ПОАК-АВК, должны быть переведены на пПОАК автоматически? Мнение международных экспертов в этом вопросе однозначно: не все пациенты. Опубликованные в 2016 г. руководства по лечению пациентов с ФП дают очень конкретные рекомендации [7].

Пациенты с хорошим контролем интенсивности гипокоагуляции на фоне приема ПОАК-АВК, определенное на том основании, что время нахождения пациентов в пределах терапевтического диапазона МНО более 70%, имеют низкий риск развития тромбоэмболических и геморрагических осложнений [14—16]. Время нахождения МНО в пределах терапевтического диапазона (TTR — time in the therapeutic range) >70% для пациентов, получающих терапию ПОАК-АВК, рекомендован специальным документом Рабочей группы по тромбозам и антикоагулянтной терапии при Европейском обществе кардиологов [1]. TTR рассчитывается по формуле, представленной на **рис. 2** [7].

В 2013 г. предложена шкала SAMe-TT2R2 [17] **(табл. 3)**. Эта шкала помогает врачу оценить по количеству баллов, насколько успешна окажется терапия ПОАК-АВК у конкретного пациента. При сумме баллов 0—1 можно назначать ПОАК-АВК, так как ожидается высокое TTR. Если же сумма баллов 2 и более, то ожидаемое TTR невысоко, и для оптимизации данного показателя необходимо предпринять дополнительные действия или перевести таких пациентов на терапию пПОАК [17]. Кроме того, перевод пациента с ПОАК-АВК на пПОАК нужно осуществлять и в случае, если на фоне терапии ПОАК-АВК развились либо тяжелые кровотечения, либо ишемический инсульт. Кроме того, такой перевод может быть осуществлен по решению самого пациента.

В случае, если пациент согласен далее принимать варфарин, у него отмечается стабильное МНО, нет осложнений от данной терапии, TTR >70%, сумма баллов по SAMe-TT2R2 1—2, адекватный лабораторный контроль, то он должен продолжать терапию варфарином.

Вопрос о возможности осложнений у больных ФП на фоне проведения кардиоверсии изучался в небольшом исследовании еще в 1969 г. [18]. Как известно, восстановить синусовый ритм у пациентов с ФП возможно с помощью фармакологической или электрической кардиоверсии. Следует помнить, что проведение данной процедуры без антикоагулянтной терапии осложняется тромбоэмболическими осложнениями в течение 1-го месяца в 5—7% случаев. Применение ПОАК-АВК снижает данный риск до 1% [19—21]. В настоящее время общепринятым является назначение ПОАК-АВК пациентам, у которых нарушения ритма длились более 48 ч за 3 нед до планируемого восстановления ритма и в течение 4 нед после его осуществления.

Ретроспективный анализ клинических исследований по изучению ПОАК (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE) выявил эффективность и безопасность препаратов данной группы при сравнении с варфарином у пациентов с ФП, которым выполнена кардиоверсия [22—24]. Данные исследования не были спланированы специально для изучения эффективности и безопасности ПОАК у пациентов с ФП при проведении кардиоверсии.

С целью оценки эффективности и безопасности ривароксабана в сравнении со стандартом варфарином проведено исследование X-VeRT. В ходе него наблюдались 1504 пациента, которым была проведена кардиоверсия [25, 26]. Результаты этого исследования показали, что ривароксабан может быть эффективной и безопасной альтернативой ПОАК-АВК при проведении кардиоверсии. На Европейском кардиологическом конгрессе в Риме 30 августа 2016 г. доложены результаты исследования ENSURE-AF о безопасности и эффективности применения эдоксабана в профилактике системных тромбоэмболий при проведении кардиоверсии.

Таким образом, ПОАК-АВК остаются стандартной терапией для профилактики системных тромбоэмболий у пациентов, которым необходимо проведение кардиоверсии. В то же время ПОАК могут рассматриваться как альтернатива ПОАК-АВК.

Патология почек и ПОАК. Известно, что наличие хронической болезни почек (ХБП) является ФР развития как инсульта, так и кровотечения [27, 28]. В то же время ХБП встречается у 15—20% пациентов с ФП [29].

Рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) от 2016 г. указывают на необходимость определения уровня креатинина в сыворотке и СКФ у всех пациентов с ФП. Это необходимо делать как для выявления патологии почек, так и для индивидуального выбора препарата и расчета его дозы для лечения (уровень доказательности IA) [7].

Известно, что ПОАК не могут быть использованы у пациентов с СКФ менее 25—30 мл/мин, так как это сопряжено с высоким риском развития кровотечений, угрожающих жизни, и во все проведенные исследования лица с СКФ менее 25—30 мл/мин не

Таблица 3. **Шкала SAMe-TT2R2 для ожидаемого времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне**

Аббревиатура	Фактор	Баллы
S	Пол	1
A	Возраст	1
M	Сопутствующие заболевания*	1
T	Взаимодействие препаратов (прием амиодарона)	1
T	Курение в течение 2 лет	2
R	Раса (не европеоидная)	2
Максимальная сумма — 8 баллов		

Примечание. * — АГ, сахарный диабет, инфаркт миокарда, поражение периферических артерий, ХСН, инсульт, заболевание легких, заболевание печени и почек.

включались. В связи с этим сделан вывод, что все пациенты с ФП с ХБП IV и V стадией в качестве антикоагулянтной терапии должны принимать только ПОАК-АВК.

Применение же варфарина при адекватном лабораторном (МНО 2—3) контроле у таких больных более безопасно. Исследование SPAF (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation) III стадия, включившее более 2 тыс. пациентов с III стадией ХБП (СКФ <59 мл/мин), показало безопасность применения варфарина у таких пациентов при соблюдении уровня МНО в пределах от 2 до 3 [29]. Сходные данные получены и шведскими исследователями, которые также показали эффективность и безопасность применения варфарина у пациентов с ХБП. Эпизоды кровоточивости отмечались только в начальном периоде терапии [30, 31].

ПОАК и диализ. Распространенность ФП среди лиц, которые находятся на программном гемодиализе, достаточно высока. Так, почти 1 из 8 таких пациентов имеет данный вид нарушения ритма [32]. К сожалению, многоцентровых рандомизированных исследований по оценке безопасности и эффективности ПОАК у данного контингента больных не проводилось [33]. Есть противоречивые мнения о влиянии ПОАК-АВК на риск развития инсульта у пациентов, получающих лечение диализом. Данные канадских исследователей свидетельствуют о нейтральном и даже отрицательном влиянии варфарина на риск развития инсульта у таких лиц [34, 35]. В то же время результаты более позднего датского исследования свидетельствуют о положительном влиянии варфарина на риск развития инсульта у пациентов, получающих лечение диализом [36].

По мнению российских авторов Рекомендаций «Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции», выпущенных в 2014 г., варфарин может использоваться у пациентов с ХБП I—IV стадии [37], но должен применяться с большой осторожностью у больных с V стадией ХБП. Кроме того, варфарин может быть использован у больных, получающих лечение гемодиализом, в случае явного преобладания риска тромбоэмболии над риском кровотечения (IIbC) [37].

Отсутствуют данные о безопасности и эффективности ПОАК-АВК и ПОАК у пациентов с ФП после трансплантации почек. Взаимодействие ПОАК как прямых, так и ПОАК-АВК с иммуносупрессивным препаратами пока не изучалось. Необходимо прежде всего изучить взаимодействие ПОАК как прямых, так и ПОАК-АВК, иммуносупрессивных препаратов [38].

Сердечная недостаточность. Риск развития тромбоэмболических осложнений значительно возрастает у пациентов с ХСН и остро возникшей дисфункцией левого желудочка [39]. ВТЭ, кардиоэмболический инсульт и внезапная смерть встречаются у 30% пациентов с сердечной недостаточностью [39]. Сочетание дисфункции левого желудочка и ФП очень часто встречается, что чрезвычайно повышает риск развития тромбоэмболии. Согласно всем руководствам применение ПОАК у пациентов этой группы сомнению не подлежит.

Однако назначение ПОАК пациентам с дисфункцией левого желудочка и/или с ХСН, которые имеют синусовый ритм, до сих пор дискутируется в медицинской литературе. У пациентов с ХСН, причиной которой явилась или дилатационная кардиомиопатия, или ИБС, риск развития кардиоэмболического инсульта составляет около 1,5—4,5% в год, а у пациентов с ФВ — менее 30% и острой сердечной недостаточностью этот риск еще выше в несколько раз [40]. Еще одной группой больных, у которых риск развития кардиоэмболических осложнений тоже очень высокий, являются пациенты с постинфарктным кардиосклерозом и ФВ <30% или с тромбами в полостях сердца [41, 42].

Результаты исследований, проведенных в последние 10 лет (WATCH, WASH, HELAS), не привели к общепринятому соглашению по первичной профилактике кардиоэмболических осложнений у пациентов с выраженными проявлениями сердечной недостаточности без нарушения ритма сердца [43—45]. Исследование WARCEF (Warfarin versus Aspirin in Reduced Cardiak Ejection Fraction) имело целью сравнить эффективность варфарина (МНО 2—3) и ацетилсалициловой кислоты (325 мг/сут) у пациентов с синусовым ритмом и сниженной ФВ левого желудочка ниже 35%. Наблюдая за 2305 пациентами в течение 6 лет, исследователи не обнаружили существенной разницы по исходам (ИИ, внутричерепные кровоизлияния, смерть). В связи с этим в документах ESC говорится, что всем пациентам с ХСН и сниженной ФВ и синусовым ритмом нет необходимости назначать ПОАК для снижения смертности и профилактики кардиоэмболического инсульта [7]. Очень важно в каждой конкретной ситуации тщательно оценивать риск развития инсульта и риск кровотечений (особенно внутричерепных кровоизлияний). Авторы советуют рассматривать назначение ПОАК у пациентов с ХСН и синусовым ритмом в случае наличия очень низкой ФВ левого желудочка, острой сердечной недостаточности, наличия тромба в полостях сердца и предшествующих кардиоэмболических эпизодов [39]. Препаратами первого ряда в таких случаях являются ПОАК-АВК.

Таблица 4. **Выбор ПОАК для лечения ВТЭ**

Фактор	Предпочтительный антикоагулянт	Замечания
Болезни почек и СКФ <30 мл/мин	ПОАК-АВК	Доза корригируется ПОАК в соответствии с уровнем почечной недостаточности
ИБС	АВК, ривароксабан, апиксабан, эндоксабан	Острый коронарный синдром чаще развивается при приеме дабигатрана
Диспепсия или ЖКК в анамнезе	АВК, апиксабан	Дабигатран повышает частоту развития диспепсии и ЖКК. Ривароксабан и эндоксабан также связаны с большим риском ЖКК
Неполное соблюдение схемы приема препарата	АВК Контроль МНО может помочь обнаружить эту проблему	Некоторые пациенты лучше соблюдают режим приема при использовании НОАК, так это связано с меньшими сложностями

ВТЭ. ПОАК-АВК традиционно используются для лечения и профилактики ВТЭ, однако в настоящее время препаратами первого ряда для лечения таких больных становятся ПОАК. В 10-м пересмотре рекомендаций ACCP (American College of Chest Physicians) подтверждено, что ПОАК, как и ПОАК-АВК, эффективно снижают риск рецидива ВТЭ у пациентов без онкологических заболеваний. Риск кровотечения, в частности внутричерепного, ниже при приеме дабигатрана, ривароксабана и эндоксабана, чем варфарина, в то время как риск развития желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК) при их приеме выше [46].

Тем не менее при принятии решения о выборе антикоагулянта для лечения ВТЭ должны учитываться все факторы **(табл. 4)**. Наличие у пациента тромба в левом желудочке, низкой СКФ, недостаточном соблюдении схемы приема препарата, высокого риска развития ЖКК должно сопровождаться использованием варфарина.

Подводя итог, можно отметить, что ПОАК-АВК остаются препаратами выбора для профилактики инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с ФП вследствие ревматического поражения сердца (митральный стеноз) и у пациентов с искусственными клапанами сердца, тромбом в полостях сердца, патологией почек (СКФ <30 мл/мин). Кроме того, прием ПОАК-АВК может быть рассмотрен у пациентов с острой сердечной недостаточностью и синусовым ритмом, которая сочетается с низкой ФВ, особенно если в анамнезе у этих пациентов имелись кардиоэмболические осложнения.

Не следует переходить с ПОАК-АВК на ПОАК лицам, которые имеют стабильное значение МНО (TTR >70%). ПОАК-АВК также должны использоваться у пациентов, которые часто про-

пускают прием ПОАК или не могут (например, из-за высокой стоимости), или не хотят принимать ПОАК [47, 48].

Таким образом, на протяжении более 50 лет ПОАК-АВК были и остаются эффективными противотромботическими средствами, и данные препараты актуальны в профилактике сосудистых катастроф и их последствий, а по некоторым позициям остаются единственными препаратами для спасения жизни пациентов. Миллионы пациентов с протезированными клапанами, ФП и ВТЭ нуждаются в длительной антикоагулянтной терапии АВК. Определенные проблемы применения ПОАК-АВК побуждают медицинское сообщество к поиску путей, улучшающих качество проводимого лечения. За последние 10 лет для этого сделано немало: созданы специальные центры, школы для обучения пациентов, компьютерные программы, помогающие врачам минимизировать количество осложнений на фоне терапии ПОАК-АВК, имеются средства для индивидуального контроля за МНО [49, 50].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, Baigent C, Huber K, Jespersen J, Kristensen SD, Lip GYH, Morais J, Rasmussen LH, Siegbahn A, Verheugt FWA, Weitz JI, De Caterina R et al. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESCWorking Group on Thrombosis — Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost*. 2013;110:1087-1107. https://doi.org/10.1160/TH13-06-0443
2. Alison E, Baird PhD, Hart RG et al. Cardiotmbolic stroke. *Cerebrovascular Disease*. 1998;2:1392-1429. https://doi.org/10.1007/978-0-387-72573-4_31
3. Robert G Hart, Lesly A Pearce, Maria I Aguilar, Hart RG et al. Adjusted-dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;147:590-592. https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00018
4. Connolly SJ et al. AVERROES Steering Committee Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806-817. https://doi.org/10.1517/13543784.2012.696611
5. Susan Colilla, PhD, MPH Ann Crow, MLS William Petkun, MD. Correspondence information about the author MD William Petkunl the author MD William Petkun Daniel E. Singer, MD Teresa Simon, MPH Xianchen Liu, MD, PhD Colilla S et al. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol*. 2013;112:1142-1147. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.05.063
6. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S Zoni-Berisso M et al. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014;6:213-220. https://doi.org/10.2147/CLEP.S47385
7. Kirchhof P et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37:2893-2962. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310843
8. Szekely P. Systemic Embolism and Anticoagulant Prophylaxis in Rheumatic Heart Disease. *Br Med J*. 1964;1:1209-1212. https://doi.org/10.1136/bmj.1.5392.1209
9. Whitlock RP et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e576S-600S. https://doi.org/10.1378/chest.141.4.1129b
10. John W Eikelboom, Stuart J Connolly, Martina Brueckmann, Christopher B Granger, Arie P Kappetein, Michael J Mack, Jon Blatchford, Kevin Devenny, Jeffrey Friedman, Kelly Guiver, Ruth Harper, Yasser Khder, Maximilian T Lobmeyer, Hugo Maas, Jens-Uwe Voigt, Maarten L Simoons, Frans Van de Werf for the RE-ALIGN Investigators Eikelboom JW et al. for the RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013;369:1206-1214. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1300615
11. Vahanian A et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2012;33:2451-2496. https://doi.org/10.3410/f.718396448.793499638
12. Breithardt G et al. ROCKET AF Steering Committee & Investigators. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. *Eur Heart J*. 2014;35:3377-3385. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu305
13. Avezum A et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: findings from the ARISTOTLE trial. *Circulation*. 2015;132:624-632. https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht310.4384
14. Yi Wan, Carl Heneghan, Rafael Perera, Nia Roberts, Jennifer Hollowell, Paul Glasziou, Clare Bankhead, Yongyong Xu Wan Y et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation:a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2008;1:84-91. https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.108.796185
15. Gallego P, Roldan V, Marín F, Romera M, Valdés M, Vicente V, Lip GYH, Gallego P. Cessation of oral anticoagulation in relation to mortality and the risk of thrombotic events in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2013;110:1189-1198. https://doi.org/10.1160/th13-07-0556
16. Sjogren V et al. Safety and efficacy of well managed warfarin. A report from the Swedish quality register Auricula. *Thromb Haemost*. 2015;113:1370-1377. https://doi.org/10.1160/th16070001
17. Stavros Apostolakis, Renee M Sullivan, Brian Olshansky, Gregory YH, Lip Apostolakis S et al. Factors affecting quality of anticoagulation control amongst atrial fibrillation patients on warfarin: the SAMe-TT2R2 score. *Chest*. 2013;144:1555-1563. https://doi.org/10.1378/chest.13-0054
18. Christopher J Bjerkelund, Otto M Orning, Bjerkelund CJ et al. The efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to D.C. electrical conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1969;23:208-216. https://doi.org/10.1016/0002-9149(69)90068-x
19. January CT et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130:2071-2104. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000040
20. Gallagher MM, Hennessy BJ, Edvardsson N, Gallagher MM et al. Embolic complications of direct current cardioversion of atrial arrhythmias: association with low intensity of anticoagulation at the time of cardioversion. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:926-933. https://doi.org/10.1016/S1062-1458(02)01057-7

21. Camm AJ et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31:2369-2429. https://doi.org/10.12968/bjca.2011.6.5.240
22. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Chernick M, Aikens T H, Flaker G, Brugada J, Kamensky G, Parekh A, Reilly P A, Yusuf S, Connolly SJ, Nagarakanti R et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation*. 2011;123:131-136. https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.977546
23. Wallentin L, Hijazi Z, Andersson U, Alexander JH, Caterina R De, Hanna M, Horowitz JD, Hylek EM, Lopes RD, Asberg S, Granger CB, Siegbahn A, on behalf of the ARISTOTLE Investigators Flaker G et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1082-1087. https://doi.org/10.1161/circulationaha.114.011204
24. Piccini JP. ROCKET AF Steering Committee & Investigators. Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin inthe ROCKET AF trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1998-2006. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.025
25. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, Ma C-S, Le Heuzey J-Y, Talajic M, Scanavacca M, Vardas PE, Kirchhof P, Hemmrich M, Lanius V, Meng IL, Wildgoose P, van Eickels M, Hohnloser SH, on behalf of the X-VeRT Investigators Cappato R., et al.Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2014;35:3346-3355. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu367
26. Cappato R, Calkins H, Chen S-A, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim Y-H, Klein G, Natale A, Packer D, Skanes A, Ambrogi F, Biganzoli E, Cappato R et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:32-38. https://doi.org/10.1161/circep.109.859116
27. Jonas Bjerring Olesen, Gregory YH Lip, Anne-Lise Kamper, Kristine Hommel, Lars Køber, Deirdre A Lane, Jesper Lindhardsen, Gunnar Hilmar Gislason, Christian Torp-Pedersen Olesen JB et al.Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367:625-635.
28. Albertsen IE, Rasmussen LH, Overvad TF, Graungaard T, Larsen TB, Lip GYH, Larsen TB et al. Risk of stroke or systemic embolism in atrial fibrillation patients treated with warfarin: A systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013;44:1329-1336. https://doi.org/10.1161/strokeaha.113.000883
29. Hart RG, Pearce LA, Asinger RW, Herzog CA, Hart RG, et al. Warfarin in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:2599-2604. https://doi.org/10.2215/cjn.02400311
30. Friberg L, Benson L, Lip G YH, Friberg L et al. Balancing stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation and renal failure: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. *Eur Heart J*. 2014:36:297-306. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu139
31. Jun M, James MT, Manns BJ, Quinn RR, Ravani P, Tonelli M, Perkovic V, Winkelmayer WC, Ma Z, Hemmelgarn BR, for the Alberta Kidney Disease Network Jun M et al. The association between kidney function and major bleeding in older adults with atrial fibrillation starting warfarin treatment: population based observational study. *BMJ*. 2015;350:h246. https://doi.org/10.1136/bmj.h246
32. Zimmerman D, Sood MM, Rigatto C, Holden RM, Hiremath S, Clase CM, Zimmerman D et al. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:3816-3822. https://doi.org/10.1093/ndt/gfs416
33. Ricarda Marinigh, Deirdre A Lane, Gregory YH, Lip Marinigh R et al. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation: implications for thromboprophylaxis and bleeding risk. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1339-1348. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.12.013
34. Volker Wizemann, Lin Tong, Sudtida Satayathum, Alex Disney, Takashi Akiba, Rachel B Fissell, Peter G Kerr, Eric W Young, Bruce M Robinson Wizemann V et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int*. 2010;77:1098-1106. https://doi.org/10.1038/ki.2009.477
35. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM, Chan KE et al. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:2223-2233. https://doi.org/10.1681/asn.2009030319
36. Anders Nissen Bonde, Gregory YH Lip, Anne-Lise Kamper, Peter Riis Hansen, Morten Lamberts, Kristine Hommel, Morten Lock Hansen, Gunnar Hilmar Gislason, Christian Torp-Pedersen, Jonas Bjerring Olesen Bonde AN et al. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. J *Am Coll Cardiol*. 2014;64:2471-2482 https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.09.051
37. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегия кардио-нефропротекции. Комитет экспертов Российского кардиологического общества (РКО), Научного общества России (НОНР), Российской ассоциацией эндокринологов (РАЭ), Российского медицинского общества по артериальной гипертонии (РМОАГ), Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ). *Российский кардиологический журнал*. 2014;112(8):7-37. [Serdechno-sosudistyi risk i khronicheskaya bolezn' pochek: strategiya kardionefroprotektsii. Komitet ekspertov Rossiiskogo kardiologicheskogo obshchestva (RKO), Nauchnogo obshchestva Rossii (NONR), Rossiiskoi assotsiatsiei endokrinologov (RAE), Rossiiskogo meditsinskogo obshchestva po arterial'noi gipertonii (RMOAG), Rossiiskogo nauchnogo meditsinskogo obshchestva terapevtov (RNMOT). *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2014;112(8):7-37. (In Russ.)].
38. Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, Thadhani RI, Maddux FW, Chan KE, et al. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation*. 2015;131:972-979. https://doi.org/10.1161/circulationaha.114.014113
39. Lip GYH, Piotrponikowski P, Andreotti F, Anker SD, Filippatos G, Homma S, Morais J, Pullicino P, Rasmussen LH, Marín F, Lane D A, Lip GYH et al. Thromboembolism and antithrombotic therapy for heart failure in sinus rhythm: an executive summary of a joint consensus document from the ESC Heart Failure Association and the ESC Working Group on Thrombosis. *Thromb Haemost*. 2012;108:1009-1022. https://doi.org/10.1160/th12-08-0578
40. Stanley Snowden, Lauren Silus Snowden S et al. Oral anticoagulation with warfarin for patients with left ventricular systolic dysfunction. *Cardiol Rev*. 2011;19:36-40. https://doi.org/10.1097/crd.0b013e318200166d
41. Stratton JR, Resnick AD et al. Increased embolic risk in patients with left ventricular thrombi. *Circulation*. 1987;75:1004-1011. https://doi.org/10.1161/01.cir.75.5.1004
42. Alexander GG Turpie, John G Robinson, Daniel J Doyle, Amin S Mulji, Gregory J Mishkel, Brian J Sealey, John A Cairns, Leslie Skingley, Jack Hirsh, Michael GentTurpie AG et al. Comparison of high-dose with low-dose subcutaneous heparin to prevent left ventricular mural thrombosis in patients with acute transmural anterior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1989;320:352-357. https://doi.org/10.1056/nejm198902093200604

43. Barry M Massie, William F Krol, Susan E Ammon, Paul W Armstrong, John G Cleland, Joseph F Collins, Michael Ezekowitz, Syed M Jafri, Christopher M O'Connor, Milton Packer, Kevin A Schulman, Koon Teo, Stuart Warren Massie BM et al. The Warfarin and Antiplatelet Therapy in Heart Failure trial (WATCH): rationale, design, and baseline patient characteristics. *J Card Fail*. 2004;10:101-112. https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2004.02.006

44. Cleland JGF, Findlay I, Jafri S, Sutton G, Falk R, Bulpitt C, Prentice C, Ford I, Trainer Adele, Poole-Wilson PA, Cleland JGF et al. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. *Am Heart J*. 2004;148:157-164. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.03.010

45. Dennis V Cokkinos, George C Haralabopoulos, John B Kostis, Pavlos K Toutouzas, for the HELAS investigators Cokkinos DV et al. Efficacy of antithrombotic therapy in chronic heart failure: the HELAS study. *Eur J Heart Fail*. 2006;8:428-432. https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2006.02.012

46. Kearon C et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149(2):315-352. https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.08.1442

47. Ansell J. New oral anticoagulants should not be used as first-line agents to prevent thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;125:165-170. https://doi.org/10.1161/circulationaha.111.031153

48. Christensen TD, Hasenkam JM, Larsen TB, Christensen TD et al. Letter by Christensen et al. regarding article, «New oral anticoagulants should not be used as first-line agents to prevent thromboembolism in patients with atrial fibrillation». *Circulation*. 2012;126:e45. https://doi.org/10.1161/circulationaha.112.098657

49. Njaastad AM, Abildgaard U, Lassen JF, Njaastad AM et al. Gains and losses of warfarin therapy as performed in an anticoagulation clinic. *J Intern Med*. 2006;259:296-304. https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2005.01605.x

50. Poller L et al. Screening computer-assisted dosage programs for anticoagulation with warfarin and other vitamin K-antagonists: minimum safety requirements for individual programs. On behalf of the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardisation Committee of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2009;7:1736. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03558.x

Поступила 31.03.17